Korean J Gastroenterol Vol. 57 No. 2, 100-114
DOI: 10.4166/kjg.2011.57.2.100

SPECIAL REVIEW

변비 치료에 관한 임상진료지침

박무인, 신정은[1], 명승재[2], 허규찬[3], 최창환[4], 정성애[5], 최석채[6], 손정일[7], 최명규[8],
대한소화기기능성질환・운동학회

고신대학교 의과대학 내과학교실, 단국대학교 의과대학 내과학교실[1], 울산대학교 의과대학 내과학교실[2], 건양대학교 의과대학 내과학교실[3], 중앙대학교 의과대학 내과학교실[4], 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실[5], 원광대학교 의과대학 내과학교실[6], 성균관대학교 의과대학 내과학교실[7], 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실[8]

Guidelines for the Treatment of Constipation

Moo In Park, Jeong Eun Shin[1], Seung-Jae Myung[2], Kyu Chan Huh[3], Chang Hwan Choi[4], Sung-Ae Jung[5], Suck Chei Choi[6], Chong-Il Sohn[7], Myung-Gyu Choi[8] and The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Dankook University College of Medicine[1], Cheonan, University of Ulsan College of Medicine[2], Seoul, Konyang University College of Medicine[3], Daejeon, Chung-Ang University College of Medicine[4], Ewha Womans Unniversity School of Medicine[5], Seoul, Wonkwang University School of Medicine[6], Iksan, Sungkyunkwan University, School of Medicine[7], The Catholic University of Korea School of Medicine[8], Seoul, Korea

While constipation is a common symptom in Korea, there are no existing treatment guidelines. Although constipation may occur as a result of organic cause, there is no obstructive mucosal or structural cause in the vast majority of patients with constipation. The present paper deals with only the management of functional constipation: lifestyle changes; bulking agents and stool softeners; osmotic agents; stimulant laxatives; prokinetics; biofeedback and surgical treatments. Exercise and dietary fiber are helpful in some patients with constipation. Laxatives including bulking agents, stool softeners, osmotic agents, and stimulant laxatives have been found to be more effective than placebo at relieving symptoms of constipation. New enterokinetic agents that affect peristalsis through selective interaction with 5-hydroxytryptamine-4 receptors can be effective in patients with constipation who cannot get adequate relief from current laxatives. Biofeedback can relieve symptoms in selected patients with pelvic floor dyssynergia. Surgical treatments can be helpful in some patients with refractory constipation. **(Korean J Gastroenterol 2011;57:100-114)**

Key Words: Constipation; Treatment; Guideline

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 최석채, 570-711, 전북 익산시 신용동 344-2, 원광대학교 의과대학 내과학교실
Correspondence to: Suck Chei Choi, Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, 344-2, Shinyong-dong, Iksan 570-711, Korea. Tel: +82-63-859-2563, Fax: +82-63-855-2025, E-mail: medcsc@wmc.wonkwang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

개 요

변비는 흔히 호소하는 소화기 증상으로 서구에서는 2-20%,[1-3] 우리나라의 한 보고에서도 16.5%의 유병률을 보였다.[4] 변비는 내분비질환, 대사성 질환, 신경학적 질환 혹은 대장암과 같은 기질적 질환에 의해서 발생하기도 하지만 대부분의 경우는 원인을 알 수 없는 기능성 변비로 나타나기 때문에 치료가 어렵다. 또한, 변비와 연관된 증상은 대개 간헐적이면서 경한 경우가 많지만, 만성적으로 지속되어 치료하기 어려운 질환이다.

이미 대한소화기기능성질환・운동학회에서는 2005년도에 변비 치료 가이드라인을 대한소화관운동학회지에 발표한 바 있으나 이는 서양의 진료지침을 위주로 작성한 것이었다.[5] 그 후 5년의 시간이 지나면서 새로운 의견과 논문이 발표된 바 있고 우리의 실정에 맞는 진료지침의 개발에 대한 관심이 증가하고 있는 바 변비 치료에 대한 우리나라 진료지침을 마련하게 되었다.

1. 목적

이번 기능성 변비 임상진료지침은 변비 환자에서 생활양식의 변화, 식이 섬유, 부피형성하제, 대변연화제, 마그네슘 제제, 고삼투성 하제, 비흡수성다당류하제, 자극성하제, 세로토닌 4형 수용체 작동제 등의 약물치료, 행동치료 및 외과적치료 등이 변비 증상 호전에 미치는 효과에 관해 현재까지 알려진 체계적 국내외 자료에 기반한 국내 전문가의 의견을 수렴하여 우리나라 의료 실정에 맞는 변비 임상진료지침을 마련하고자 하였다.

이 진료지침은 진료를 직접 담당하는 의료진에게 양질의 진료를 제공하는데 있어 도움이 되고, 동시에 치료를 받는 환자에게도 적절하고 균형잡힌 정보를 제공하는 것을 목적으로 한다.

2. 필요성

변비는 매우 흔하고 증상의 호전과 악화가 반복되는 만성적인 질환으로 삶의 질을 떨어뜨리고 의료이용 자체뿐만 아니라 신체적 정신적 기능 저하를 유발하여 사회경제적 손실을 초래한다. 그러므로 적절한 변비의 치료 지침 개발은 현재의 제한적 의료자원의 효과적 이용뿐만 아니라 환자의 호전으로 인해 사회경제적 이득이 높다고 생각된다.

3. 국내 변비 진료지침 현황

국내에서 2005년 대한소화기기능성질환・운동학회에서 기능성 위장질환 진단 및 치료 가이드라인 및 과민성 장증후군에 대한 치료지침이 발표된 바 있다.[5] 문헌에 근거한 전문가 의견을 중심으로 생활습관의 변화, 고섬유식이요법, 각종 하제와 행동 치료 등의 내과적 치료와 수술 등의 외과적 치료 등을 중심으로 나누어 기술되어 실제 임상진료에 활용되어 왔다. 또한 2010년에 대한소화기기능성질환・운동학회 주관으로 변비 진단을 위한 체계적인 문헌고찰을 대한소화기학회지에 발표하여 현재 사용 중에 있다.[6]

4. 변비 임상진료지침의 한계

국내의 변비 임상진료지침을 만드는데 있어 가장 큰 문제점은 국내 자료가 매우 제한적이고, 우리나라의 역학적 특성, 임상 양상과는 다른 북미와 유럽의 연구자료가 대부분이라는 점이다. 그러나 약제 자체에 대한 반응은 인종간의 차이가 적어 국외에서 진행된 연구 효과를 국내에 적용할 수 있을 것으로 판단되어 인용하였고 우리나라와 역학분포가 비슷한 아시아 자료 등을 참고하였다. 이러한 국내 자료의 제한점을 극복하기 위하여 국내외 문헌검색에 근거한 진료지침 초안에 대해 델파이 방법을 이용하여 임상전문가들의 합의 도출 과정을 거쳤다. 이후 일선 진료현장에서 가장 많이 진료지침을 사용하게 될 1, 2차 진료의에게 전자우편으로 의견을 구하는 과정을 거쳐 임상진료지침을 개발하였다.

하지만 다양한 치료자가 사용하는 모든 치료를 변비 임상진료지침에서 다루기는 현실적으로 불가능하다고 생각되어 흔히 사용되고 보편적으로 진료상황에서 인정되는 치료들을 진료지침에 포함시켰다. 또한 국외에서 개발되어 아직 국내에 도입되지 않은 약물이나 치료기법도 가급적 임상지침에 포함시키고자 했는데 그 이유는 기존의 변비 치료 약물의 장기적인 증상 개선 효과가 높지 않아 새로운 약물이 필요한 상황이기 때문이다. 이번 진료 지침의 내용은 현재 개발을 진행하는 시점에서의 권고안으로 향후 새로운 임상자료에 기반하여 지속적으로 2년마다 개정을 시행할 예정이다.

5. 변비 진료지침의 제작진과 제작과정

진료지침 제작진은 세 군으로 구성되었다. 대한소화기기능성질환・운동학회에 진료지침 위원회를 구성하여 위원장 이광재(아주대학교 의과대학)와 간사 정혜경(이화여대 의학전문대학원) 및 위원 9명으로 구성하여 2010년 1월에 1차 모임을 통해 진료지침 개발의 원칙, 개발일정 및 진료지침의 범위를 결정하였다. 또한 진료지침의 대상이 되는 위식도역류질환, 기능성 소화불량증, 과민성 장증후군 및 변비의 4대 질환에 대한 운용팀(working team)을 구성하였다.

변비 운용팀은 책임자는 최석채(원광대학교 의과대학, 이하 호칭 생략)로 하였고, 최명규(가톨릭대학교 의과대학), 손정일(성균관대학교 의과대학), 박무인(고신대학교 의과대학), 신정은(단국대학교 의과대학), 명승재(울산대학교 의과대학),

허규찬(건양대학교 의과대학), 최창환(중앙대학교 의과대학), 정성애(이화여대 의학전문대학원)를 위원으로 구성하였다. 2010년 2월에 4대 질환의 운용팀과 학회 임원진이 참석한 임상진료지침 개발의 구체적 방법론에 관한 워크숍을 실시하였다. 2010년 4월 대한소화기기능성질환・운동학회 춘계학술대회에서 외부 임상진료지침 전문가인 안형식(고려대학교 의과대학)을 초빙해서 진료지침개발에 관한 강의를 들은 후 진료지침 개발의 세부사항에 대한 질의 응답시간을 가졌다. 4대 질환 운용팀에서 핵심질문을 선정하고 문헌 검색에 근거하여 일차 진료지침 핵심문구를 작성하였고, 델파이 방법에 근거하여 전문가집단을 대상으로 일차 전자우편 투표를 실시하였다. 전문가집단은 대한소화기 기능성질환・운동학회의 전현직 임원과 위원들을 포함하였고 지역적 안배를 고려하여 64명의 합의 도출 전문가군을 구성하였다. 각 문구에 대해 5 리커트 척도의 질문 중 전적으로 동의함, 대체적으로 동의함, 일부 동의함을 찬성으로 판단하여 50% 이상의 찬성을 받은 경우 적절한 진료지침 문구로 선정하였다. 50% 미만의 경우 운용팀에서 적절히 문구를 수정하여 2차 안을 작성하였다. 2010년 7월 임상진료지침 워크숍에서 외부 임상진료지침 전문가에게 근거의 평가에 관한 강의를 듣고 국내자료를 근거로 임상진료지침을 만들 때의 제한점에 관해 토의하였다. 이어서 합의도출 전문가군에게 전자우편투표 결과를 보여주고 토의한 후에 2차 투표를 실시하였다. 키패드 방식을 이용하여 결과를 투표와 동시에 알 수 있도록 하고 전문가군의 질의와 토의를 통해 합의를 한 후 운용팀에서 최종 초안을 작성하였다. 1, 2차 의료기관에 근무하는 소화기 세부전문의 500인에게 전자우편으로 권장문들을 보여주고 동의여부에 대한 설문조사를 실시하였으며, 이렇게 만들어진 권장문들을 361명의 전문의들이 참가한 2010년 11월 6일 대한소화기기능성질환・운동학회 연수강좌에서 발표하고 최종 의견 수렴을 하였다. 또한 최종 권고 검토위원회에서 감사 기준 및 보완점 합의를 위한 토의를 실시하였고 검토위원은 김광하(부산대학교 의과대학), 조윤주(을지대학교 의과대학), 홍수진(순천향대학교 의과대학), 남수연(국립암센터), 강정묵(서울대학교 강남건강검진센터), 안형식(고려대학교 의과대학)으로 구성하였다.

이번 연구지침 개발은 외부 재정 지원 없이 이루어졌으며, 진료지침 개발과정에 참여한 모든 구성원의 이해상충 문제는 없었다.

6. 임상진료지침의 보급 및 실행

개발된 임상진료지침은 소화기학회지, 학회 홈페이지 혹은 페이스북(facebook), 트위터(twitter) 등의 정보공유 프로그램을 이용하여 널리 알리고 보급할 예정이다.

본 론

1. 연구방법

1) 변비의 정의

1989년 각국의 소화기질환 전문가들이 모여 변비를 포함한 다양한 기능성 위장관 질환에 대해 로마기준 I이라 불리는 진단기준을 만들었으며, 이후 1999년, 2006년 2, 3차 개정이 이뤄져 현재에 이르고 있다. 로마기준 III에서는 기질적인 원인으로 인한 변비가 아닌 기능 변비를 (1) 배변시 과도한 힘주기가 4회 중 최소한 1회, (2) 딱딱한 변이 4회 중 최소한 1회 (3) 불완전 배변감이 4회 중 최소한 1회, (4) 항문폐쇄감이 4회 중 최소한 1회, (5) 손가락을 이용하거나 아랫배를 누르는 등의 배변을 돕기 위한 부가처치가 필요한 경우가 4회 중 최소한 1회, (6) 일주일에 3회 미만의 배변 등의 6가지 기준 중에서 최소한 두가지 이상을 만족하며 과민장 증후군의 진단기준에는 만족하지 않을 때로 정의하고 있다.

2) 문헌검색

9인으로 구성된 변비치료 가이드라인 소위원회에서 분야별로 나누어 2010년 4월 27일부터 2010년 5월 15일까지 문헌 검색을 실시하였다. 상기 작업은 2005년 이후에 검색된 변비의 치료에 관한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 포함시켰고 국외 문헌 검색은 2005년부터 2010년 2월까지 발표된 문헌을 Cochrane Library와 MEDLINE 검색 엔진을 이용하여 검색하였다. 국내 문헌 검색은 2000년 1월부터 2010년 3월까지 발표된 문헌을 한국의학논문데이터베이스(http://kmbase.medric.or.kr/), 국회도서관, Koreanstudies Information Service System (http://kiss.kstudy.com/), KoreaMed (http://www.koreamed.org) 검색엔진을 이용하여 검색하였다.

관찰연구(observational study) 및 무작위 통제연구(randomized controlled trial)를 대상으로 검색하였으며 영문검색에 사용한 주제어는 MESH 용어인 constipation, chronic constipation, functional constipation, dyssynergic defecation, obstructive defecation, anismus, pelvic floor dyssynergia, outlet obstruction, slow transit constipation이었다. 상기 주제어들과 변비 치료에 사용되는 다음과 같은 치료방법을 주제어로 결과 내에서 재검색하였다: life style, exercise, water, fiber, bulk laxative, bran, psyllium, isphagula, plant seed mucilage, agar, karaya, plant gums, methylcellulose, polycarbophil, lactulose, docusate, senna, magnesium citrate, magnesium hydroxide, magnesium sulfate, sodium phosphate, lactitol, sorbitol, polyethlyene glycol, sorbitol, castor oil, dehydrocholic acid, anthraquinone, aloe, cascara, polyphenol, bisacodyl, phenolphthalein, mineral oil, misoprostol, te-

gaserod, serotonin, chloride channel activators, lubiprostone, guanylate cyclase C activators, linaclotide, biofeedback, sacral nerve stimulation, surgery, colectomy. 국내문헌검색에서 사용한 주제어는 '변비'와 'constipation'으로 검색되는 모든 문헌을 고찰하였다.

이번 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌 선정 기준은 다음과 같다: 1) 성인을 대상으로 한 연구일 것, 2) 일차 진료에서 가능한 치료법을 이용한 연구, 3) 변비의 정의가 명시되어 있는 연구, 4) 치료 효과의 판정을 위해 적어도 1 주 이상 추적관찰을 시행했던 연구, 5) 치료 효과의 판정을 위해 전반적인 장 증상 혹은 개별적인 증상의 호전 유무가 명시되어 있거나 증상 점수를 이용하여 치료 전후를 비교한 연구. 연구 제외기준은 다음과 같다: 1) 생체 내 혹은 생체 외 실험실 연구, 2) 국외 연구 중 영어 이외의 언어로 게재된 문헌, 3) 학회 초록, 4) 종설, 5) 연구 종료점(outcome)이 비용 혹은 비용효과 분석인 연구. 자료 추출과 1차 문헌 선정은 초록의 제목 혹은 내용을 보고 선정하였으며, 독립된 2인의 소화기내과 전문의가 각기 시행하여 endnote와 엑셀 프로그램에 정리하여 중복된 문헌을 검색하여 제거하였다. 이 중 중복 검색된 문헌을 배제하고 선택된 문헌은 국내 295건, 국외 800건이었다. 이를 논문 제목이나 초록 전문을 보고 제외기준에 해당하는 국내 문헌 143건, 국외 문헌 382건을 배제하였다. 1차에서 선정된 문헌 570건 중 두 저자가 문헌을 선택할 것인지에 대해 의견이 일치되지 않는 경우에 한해 논문의 전문을 확인한 후 각각 2차 선택을 실시하였다. 2차에서 선정된 245건의 논문 전문을 모두 재검토하여 자료의 적격성을 판단한 후 최종적으로 국내 20건,국외 105건의 논문을 선정하였다(Fig. 1).

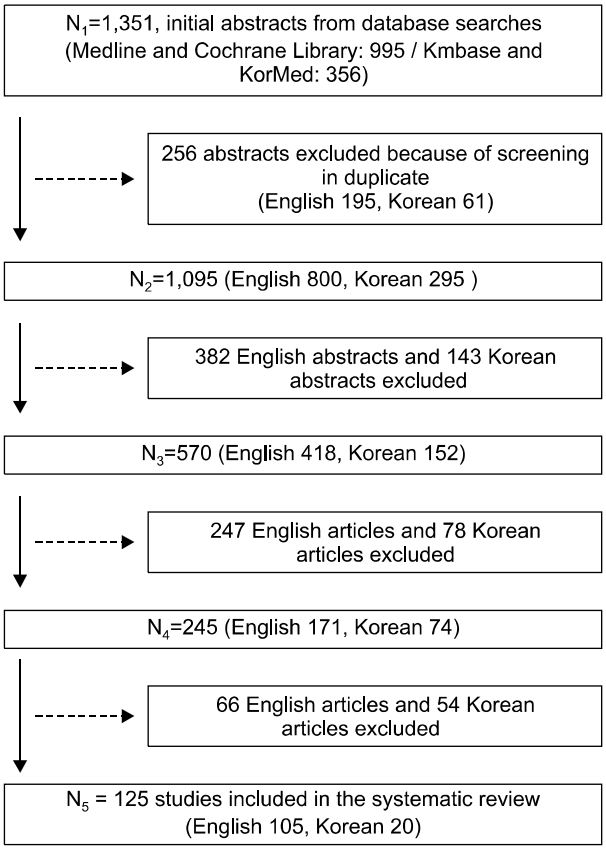

Fig. 1. Flow chart for searching strategy.

3) 증거 수준 및 권고 등급

최종 선정된 문헌의 증거 수준(levels of evidence)과 권고 등급(grades of recommendation)을 평가하기 위해 2008년 미국 흉부학회에서 발표한 항혈전제의 임상 진료 가이드라인 논문에서 사용한 권고 등급의 판정 기준을 이용하였다(Table 1).[7] 문헌 근거 수준은 무작위 통제연구이거나 상대위험도(relative risk, RR)가 5를 초과하거나 0.2 미만으로 치료 효과가 매우 크다고 판단되는 관찰연구를 높은 근거 수준, 무작위 통제연구이지만 결과나 연구방법 등에서 제한점을 가진 경우 혹은 상대위험도가 높은 근거 수준의 기준보다는 낮지만 치료 효과가 크다고 판단되는 관찰연구를 중간 근거 수준, 중대한 제한점이 있는 무작위 통제연구이거나 일반적인 관찰 연구는 낮은 근거 수준으로 분류하였다. 또한 근거가 부족하여 전문가 의견을 반영한 경우에는 낮은 근거 수준으로 분류하였다. 권고 수준은 좋은 효과가 나쁜 효과보다 확실히 더 크다고 판단되거나 권고대로 했을 때 대부분 효과가 있는 경우에는 강한 권고, 좋은 효과가 나쁜 효과보다 약간 더 클 가능성이 있을 때나 권고대로 했을 때 일부에서만 효과적인 경우라고 판단될 때 약한 권고로 판정하였다. 강한 권고 수준을 보이는 경우 문헌 근거 수준에 따라 권고 등급을 1A, 1B, 1C로 분류하였으며, 약한 권고 수준을 보이는 경우에도 문헌 근거 수준에 따라 권고 등급을 2A, 2B, 2C로 분류하였다.

2. 변비의 임상진료지침

변비치료 가이드라인은 총 12개의 권고문장으로 이루어져 있으며 생활 양식의 변화, 약물치료, 행동치료, 외과적 치료 분야로 세분하여 제시하고 있다.

1) 생활 양식의 변화

(1) 운동이 일부 변비 환자에서 증상을 호전시키는데 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고 수준: 낮음, 증거 수준: 낮음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(4%), 대체로 동의함(70%), 일부 동의함(11%), 대체로 동의하지 않음(15%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

운동을 포함한 육체적 활동이 변비 환자의 일부에서 증상을 호전시킨다고 알려져 왔지만,[8-10] 연구대상이나 운동강도에 따라서 다양한 결과를 보이며[11] 운동이 위장관운동에 미치는

Table 1. Grading Recommendations[7]

Grade of recommendation/ description	Benefit *vs.* risk and burdens	Methodological quality of supporting evidence	Implications
1A. Strong recommendation, high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burden, or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances. Further evidence is unlikely to change our confidence in the estimate of effect
1B. Strong recommendation, moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burden, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances. Higher quality evidence may well change our confidence in the estimate of effect
1C. Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burden, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances. Higher quality evidence is very likely to change our confidence in the estimate of effect
2A. Weak recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced with risk and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further evidence is unlikely to change our confidence in the estimate of effect
2B. Weak recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risk and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher quality evidence may well change our confidence in the estimate of effect
2C. Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable. High quality evidence is very likely to change our confidence in the estimate of effect

RCT, randomized controlled trial.

영향에 대한 연구결과도 서로 상이하다.[12-19] Oettlé[15]는 운동이 구강항문 통과시간을 단축시킨다고 하였지만 다른 연구들에서는 운동과 통과시간과는 서로 연관이 없었다.[12,14,16] 오히려 운동을 한 군에서 구강항문 통과시간이 지연된다는 상반된 보고도 있었다.[13] 운동의 강도와 장관운동의 연관성에 관한 연구 또한 일치된 결과를 보여주지 못한다. Keeling 등[17,18]의 연구에서는 경도의 운동은 통과시간을 단축시키고 운동의 강도가 강한 경우 통과시간에 영향을 미치지 않았다. 반면, Rao 등[19]의 연구에서는 운동의 강도가 강해질수록 대장통과시간이 더 단축되었다.

운동과 변비의 연관성에 관한 역학적 연구결과 또한 다양하다. 미국의 직장인들을 대상으로 한 대규모 단면연구에서 변비군과 대조군 간에 평상시 운동량은 차이가 없었다.[20] 그러나, 노인들을 대상으로 한 연구들에서는 매일 적게 걷거나 일상생활에서 움직임이 적은 경우에 변비의 유병률이 더 높았다.[21,22] 캐나다에서 이루어진 연구에서도 육상선수가 일반인들에 비해 변비의 빈도가 더 적었다.[11] 하지만, 변비환자들을 대상으로 한 소규모, 단기간의 연구에서는 운동이 변비의 증상을 호전시키지 못하였다.[23]

우리나라에서는 운동이 변비를 호전시킨다는 연구는 아직 없지만, 복부 마사지가 변비의 증상을 경감시킨다는 단기간의 소규모 연구 보고들이 있었다.[24-26] 우리나라의 임상의들도 대체적으로 운동이 변비 증상을 호전시킨다는데 동의하였다.

요약하면 운동은 성인변비환자에서의 연관성은 미약하나 노인변비환자의 증상을 완화시킬 수 있다.

(2) 식이 섬유는 대변의 양을 증가시키고 장의 통과시간을 단축시키는데 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고수준: 낮음, 증거수준: 낮음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(29%), 대체로 동의함(71%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

식이 섬유는 대장에서 상재균에 의해 발효되며 상재균의 성장을 유발하여 변괴를 크게 하고, 대장내에서 물, 이온과 결합하여 변을 부드럽게 하고 부피를 크게 함으로써 배변의 횟수와 대변의 양을 증가시켜 변비를 개선시킨다. 변비증상을 완화시키기 위해서 하루에 약 20-25 g 정도의 식이 섬유를 섭취하도록 권장하고 있다.[27] 하지만 식이 섬유가 변비 치료에 분명한 도움을 준다는 증거는 많지 않다.

여러 환자-대조군연구와 단면연구들에서 식이 섬유 섭취량과 변비의 발생과는 연관성이 없었다. 브라질에서 이루어 진 연구에서 716명의 청소년들을 대상으로 설문조사를 통해서 조사하여 본 결과 식이섬유 섭취가 부족한 경우와 변비의 발생과는 연관성이 없었다.[28] 다른 연구들에서도 변비 환자와 정상인을 비교해 보았을 때 섬유소의 섭취량은 차이가 없었다.[29-32]

Tramonte 등[33]은 약 36개의 연구를 분석한 결과 식이 섬유 섭취 시 1주 당 평균 1.4회의 배변횟수를 증가시켰으며 다른 완하제를 사용한 경우와 비교하여 보면 효과가 비슷하여 식이 섬유가 변비의 치료에 유용하다고 하였다. 또한, 20개의 연구를 메타분석해 본 결과 식이 섬유인 밀기울이 변비환자에서 대변량을 증가시키고 구강항문통과시간을 단축시켰다.[34] 하지만, Müller-Lissner 등[35]은 변비 환자들에게 식이 섬유소의 섭취량을 증가시키니 증상이 악화되었다고 보고하였다. 또한, Voderholzer 등[36]의 연구에서도 만성 변비 환자에게 인디아 밀(Plantago ovate seed)을 하루에 15 g를 6주간 복용시켜 치료를 시행하였는데 서행성 변비의 약 80%, 배출 장애형 변비의 63%가 효과가 없었다고 보고하였다.

우리나라에서는 식이 섬유의 보충이 부작용 없이 변비의 증상을 경감시키고 대장통과시간을 단축시킨다는 보고가 있었다.[37-40] 국내의 연구들은 소규모 단기간 연구라는 제한점이 있기에 추후 장기간의 대규모 무작위 통제 연구가 필요하다. 우리나라의 임상의들은 식이 섬유의 섭취는 대변의 양을 증가시키고 대장통과시간을 감소시키는데 대체적으로 동의하였다.

요약하면 식이 섬유의 변비 치료에 대한 효과는 미미하지만 쉽게 시행할 수 있고 부작용이 적고 값이 저렴하므로 초기 치료로 시도해 볼 만하다.

2) 약물 치료

(3) 부피형성하제는 변비의 치료에 효과적이다. (Grade 1A, 권고수준: 높음, 증거수준: 높음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(54%), 대체로 동의함(42%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

부피형성하제에는 차전자씨(psyllium, isphagula, plant seed), 해초, 한천(agar), 카라야(karaya, plant gums), 메틸셀룰로우스(methylcellulose) 유도체 및 폴리카보필(polycarbophil) 등이 있다. 부피형성하제는 소장에서 흡수되지 않고 대장 세균에 의해서도 분해되지 않아 수분을 함유할 수 있다. 수분 유지에 의해 장관내 대변부피가 증가하면 대변량이 증가하고 대변이 부드러워져서 쉽게 배출된다. 하제의 일부는 장내세균에 의해 대사되어 이산화탄소나 수소와 같은 가스를 형성한다. 이로 인해 복부 팽만감이나 다량의 방귀를 유발한다. 충분한 양의 물과 함께 복용하는 것이 중요하며 장 협착이나 장 폐쇄 환자에서는 증상을 악화시킬 수 있으므로 사용해서는 안된다.

변비 환자에서 psyllium은 위약[41-43]과 docusate[44]에 비하여 대변량을 증가시켰다. 또한 변비의 증상들인 복통, 배변시 힘주기, 배변통과 불완전배출감 등도 호전시켰다. 8주 이상 관찰한 연구는 없지만 임상 경험에 의하면 장기간 사용 시에도 psyllium의 효과는 지속되는 것으로 보인다.

우리나라의 변비 혹은 변비우세형 과민성 장 증후군 환자에서 이루어진 개방형 연구에서 psyllium이 주성분인 아기오® 18 g을 매일 3주 동안 투여하였을 때 변비와 관련된 증상이 호전되고 대장통과시간도 단축되었다.[45] 또한, 우리나라의 임상의들은 대체적으로 부피형성하제는 변비의 치료에 효과적이라고 생각하고 있다.

요약하면, 부피형성하제는 장기간 투약하면서 관찰한 연구는 없지만 변비의 치료에 효과적이라고 말할 수 있다.

(4) 대변연화제(docusate)는 변비의 치료에 도움을 준다. (Grade 2C, 권고수준: 낮음, 증거수준: 낮음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(4%), 대체로 동의함(92%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

대변연화제에는 docusate, 디하이드로콜린산(dehydrocholic acid), 피마자기름(caster oil) 등이 있다. Docusate는 표면 장력을 줄여서 대변을 부드럽게 하고 소장과 대장에서 수분 흡수를 증가시켜 장내 액체에 의해 대변종괴를 이동시킨다.

15명의 노인성 변비 환자에서 docusate는 위약에 비하여 대변의 양을 더 증가시켰다.[46] 그렇지만 변비 환자와 정상인을 대상으로 한 다른 연구에서는 그런 효과는 없었다.[47-49] 또한 docusate는 psyllium과의 비교 연구에서 변비를 개선시키는 유의한 효과가 있었지만 psyllium보다 효과가 적었다.[50]

변비 환자를 대상으로 한 대변연화제의 효과에 관한 연구는 우리나라에는 아직 없지만, 임상적으로 널리 사용되고 있는 실정이다. 또한, 우리나라의 임상의는 대체적으로 대변연

화제가 변비치료에 효과적이라고 생각하고 있었다.

요약하면, 대변연화제는 실제 진료 현장에서 많이 사용되고 있으며 변비의 치료에 도움을 준다.

(5) 마그네슘 제제는 변비의 치료에 효과적이다. (Grade 1C, 권고수준: 높음, 증거수준: 낮음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(56%), 대체로 동의함(44%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

마그네슘 제제는 삼투성 완하제로서 수산화 마그네슘, 구연산 마그네슘, 황산 마그네슘 등이 있다. 마그네슘 이온은 장에서 거의 흡수되지 않아서 수분의 저류효과로 장관내압이 증가하여 하제로 작용한다. 과량 복용 시 고마그네슘 혈증을 일으킬 수 있어 신기능 부전 환자와 소아에서는 주의하여 투여해야 한다.

한 개의 무작위 대조군 시험에 의하면 64명의 수용소에 있는 변비 환자에서 수산화 마그네슘 20 mL 투여군과 부피형성 하제와 sorbitol을 병합 투여한 군을 비교하였는데 수산화 마그네슘군이 병합투여군에 비하여 배변횟수와 대변 굳기 정도가 더 나았다.[51] 경중등도의 변비 환자에서 수산화 마그네슘을 장기간 효과적으로 투여할 수 있다.

우리나라에는 변비 환자를 대상으로 한 마그네슘 제제의 효과에 관한 연구는 없지만, 변비 환자에게 널리 사용되고 있는 실정이다. 최근에 대장내시경 검사의 전처치시 변비 환자에서 polyethylene glycol (PEG)에 수산화 마그네슘을 추가하여 PEG 단독 투여군보다 대장정결도가 더 나아졌다는 보고가 있다.[52] 우리나라의 임상의는 대체적으로 마그네슘 제제가 변비치료에 도움이 된다고 답변하였다.

요약하면, 마그네슘 제제는 변비 환자에서 많이 사용되고 있으며 변비의 치료에 효과적이다.

(6) PEG는 변비의 치료에 효과적이다. (Grade 1A, 권고정도: 높음, 증거수준: 높음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(46%), 대체로 동의함(54%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

PEG는 고삼투성 하제로서 장에서 흡수되지 않고 대장 내에서 높은 삼투압을 유지하여 체내로의 수분의 흡수가 일어나지 않아 액체 상태로 배변이 된다. 우리나라에는 PEG 3350 (마이락스)와 macrogel 4000 (폴락스, 둘코락스 발란스) 등이 사용되고 있으며 콜로라이트산(colonlyte)과 코리트산은 PEG와 전해질의 복합성분으로 되어 있다.

500명 이상의 만성 변비환자를 대상으로 한 9개의 잘 계획된 연구에서 몇 가지 중요한 결과가 도출되었다.[53-61] 첫째, 매일 PEG를 투여하면 배변 횟수를 정상화시키고(number needed to treat, NNT=2.4), 대변 굳기를 개선시킨다 (NNT=3-4). 둘째, 매일 PEG를 투여하면 다른 하제를 중단할 수 있고 (NNT=3.1), 배변시 힘주기를 감소시킨다(NNT=3.2). 셋째, 6개월 동안 투여하여도 부작용이 없었다. 최근의 한 무작위 대조군 연구에서도 변비 환자에서 PEG를 6개월 동안 투여하여도 심각한 부작용은 없었다.[62]

137명의 변비 환자에서 PEG와 락툴로우스의 효과를 비교한 무작위 대조군 시험에서 PEG가 락툴로우스에 비하여 배변횟수, 배변시 힘주기, 부작용, 환자 만족도 등에서 유의하게 더 나았다. 또한 약제로 인하여 유발된 변비의 치료에도 안전하고 효과적이었다.[63]

우리나라 소아 변비 환자에서도 PEG를 6개월 이상 투여하였을 때 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.[64] 우리나라의 임상의들은 대체적으로 PEG 투여가 변비의 치료에 효과적이라는데 동의하였다.

요약하면, PEG는 변비 환자에서 안전하게 장기간 투약할 수 있는 효과적인 약제이다.

(7) 비흡수성다당류하제는 변비의 치료에 효과적이다. (Grade 1A, 권고수준: 높음, 증거수준: 높음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(20%), 대체로 동의함(76%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

비흡수성다당류하제는 고삼투성 하제로서 락툴로우스(lactulose), 락티톨(lactitol), 솔비톨(sorbitol), 글리세린(glycerine) 등이 있다. 락툴로우스는 갈락토스(galactose)와 프록토스(fructose)의 합성 이당체로서 소장에서 흡수되지 않고 대장내 세균에 의해 대사되어 삼투효과를 나타낸다.

락툴로우스는 만성 변비 환자 150명에 대한 두 개의 무작위 대조군 시험[65,66]과 opiate와 연관되어 발생한 57명의 변비 환자에 대한 무작위 대조군 시험[67]에서 배변 횟수의 정상화와 대변 굳기의 호전을 보였다. 124명의 변비 환자에서 psyllium과 락툴로우스를 3주 이상 투여하면서 효과와 부작용을 비교하였다. 변비 치료의 효과는 두 약제 간에 차이는 없었으나 락툴로우스가 psyllium에 비하여 더 맛이 좋아서 순응도를 높일 수 있다는 장점이 있다.[68]

우리나라의 소규모 단기간 연구에서는 변비 환자에서 7일간 락툴로우스를 단기간 투여하였을 때 변비의 증상이 개선되었다.[69] 비흡수성다당류하제는 우리나라에서 임상적으로 널리 사용되고 있는 실정이다. 우리나라의 임상의는 대체적으로 비흡수성다당류하제가 변비치료에 도움이 된다고 답변하였다.

요약하면, 비흡수성다당류하제는 실제 진료 현장에서 많이 사용되고 있으며 변비의 치료에 효과적이다.

(8) 자극성하제는 일부 변비 환자의 치료에 도움을 준다. (Grade 2B, 권고수준: 낮음, 증거수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(15%), 대체로 동의함(73%),

일부 동의함(8%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

자극성하제로는 디하이드로콜린산(dehydrocholic acid), 피마자기름(castor oil)과 같은 계면 활성제(surfactant laxative)와 센나(senna)나 카스카라(cascara)와 같은 안트라퀴논(anthraquinone) 제제, 페놀프탈레인(phenolphthalein)이나 비사코딜(bisacodyl)과 같은 폴리페놀(polyphenol) 등이 있다. 자극성하제의 작용 기전은 정확하게 알려져 있지 않지만 대장 내에서 수분 및 전해질의 흡수를 억제하고 장내에 축적하여 장운동을 촉진하는 것으로 알려져 있다.

일반적인 하제에 반응이 없는 변비 환자에게 단기간 동안 자극성하제를 투여해 볼 수 있다. 자극성하제에 대한 무작위 대조군 시험은 없으며 이전의 규모가 작고 환자군을 대상으로 한 증례 중심의 연구들이 있다.[68-80] 증거는 명확하지 않지만 전해질 불균형, 복통, 오심, 팽만감 등의 부작용이 발생할 수 있다. 비사코딜은 만성 변비 환자에서의 장정결(bowel preparation)시 일시적으로 사용한다는 보고[81,82] 이외에 변비 치료에 대한 몇몇 보고가 있다. 비사코딜은 위약에 비해 급성 변비 치료에 있어서 배변 횟수와 변 굳기에서 호전을 보이며 부작용은 유사한 정도로 보고되었고,[83] 주로 상행결장의 장운동을 촉진시켜 효과를 나타내는 것으로 보고하고 있다.[84]

Sodium picosulfate 또한 triarylmethane 계열로 비사코딜과 유사하게 작용한다. 액상형태로 복용하면 대장세균총에 의해 가수분해되어 복용 4-6시간 후에 작용을 나타낸다. 만성 변비 환자에서 4주간 투약한 경우, 위약에 비해 배변 횟수와 삶의 질을 향상시켰다.[85] 변비 환자를 대상으로 비사코딜과 sodium picosulfate를 4주간 투약하면서 효과를 비교한 연구에서 두 약제는 동등한 효과를 나타냈다.[86]

우리나라에는 변비 환자를 대상으로 한 자극성 하제의 효과에 관한 연구는 없지만, 일부 변비 환자에서 사용되고 있는 실정이다. 우리나라의 임상의들은 자극성하제가 일부 변비 환자에서 도움을 준다는데 대체적으로 동의하고 있었다.

요약하면, 자극성하제는 일부 변비 환자의 치료에 효과적이다.

(9) 세로토닌 4형 수용체 작동제는 변비의 치료에 도움을 준다. (Grade 2A, 권고수준: 낮음, 증거수준: 높음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(8%), 대체로 동의함(68%), 일부 동의함(20%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

세로토닌(serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 장관에서 세로토닌 4형 수용체(5-HT_4 receptor)를 통하여 장관의 연동운동을 중계하고 장관에서 분비를 자극한다. 5-HT_4 수용체에 작용하는 여러 약제들이 개발되었으며, 대표적인 약제들로는 tegaserod, prucalopride, renzapride 등이 있다.

① **Tegaserod:** Tegaserod는 5-HT_4 수용체에 선택적으로 작용하는 부분작용제로 소장에서 통과시간을 단축시키고 장관 분비를 증가시키며 내장 구심신경의 반응을 억제시킨다.[87] 이 약제는 변비형 과민성 장증후군을 보이는 여자 환자와 만성 변비 환자의 치료에 효과적이다. 1,264명의 만성 변비 환자를 대상으로 한 대규모 연구에서 투약 후 완전 자발적 배변 횟수가 증가하였고, 변비와 관련된 증상 및 환자 만족도를 향상시켰다. 특히, tegaserod 6 mg 하루 2회를 복용한 군에서 2 mg 하루 2회를 복용한 군에 비해 더 높은 효과를 보였고, 이러한 효과는 복용 첫 주부터 12주까지 지속적으로 유지되었다.[87] Tack 등[88]은 변비형 과민성 장증후군 여자 환자에서 tegaserod를 재투여한 경우에도 전반적인 증상이 호전되었다고 보고하였다. 이러한 효과는 여자, 65세 미만의 젊은 연령, 높은 Bristol 점수를 보이는 경우와 변비 증상의 기간이 짧았던 경우에 더 높게 나타났다.[89] 만성 변비를 호소하는 322명의 남자 환자를 대상으로 12주 동안 tegaserod 6 mg 하루 2회의 효과를 연구하였으며, 치료기간 동안 대조군에 비해 완전 자발적 배변을 보이는 빈도가 더 많았다.[90] Harish 등[91]에 의해 이루어진 연구에서도 유사한 결과가 보고되었으며, 변비형 과민성 장증후군을 보이는 남자 환자에서 tegaserod 복용이 좌측결장, 우측결장과 전체 대장에서의 장 통과 시간이 단축됨을 보고하였다. 최근 국내 변비형 과민성 장증후군을 보이는 81명의 여자 환자를 대상으로 4주간 tegaserod 6 mg 하루 2회로 복용한 후 복용 전후 환자의 증상과 삶의 질의 변화를 연구하였으며, 이 약제는 복부 불편감, 대변 굳기, 배변시 힘주기, 불완전배출감, 복부 팽만감 등의 증상 점수의 전반적인 호전을 가져왔고, 삶의 질 또한 향상되었다고 보고하였다.[92] 842명의 만성 변비 환자를 대상으로 13개월 동안 tegaserod 복용을 관찰한 연구에서 약물로 인한 부작용은 복통, 설사와 두통이었으며, 심각한 부작용은 보고되지 않아 장기간 투여해도 안전한 약물이라고 보고되었으나,[93] 11,614명의 복용 환자 중 13명에서 허혈성 심장 혈관 질환의 발생이 보고되면서 2007년 3월 이후 사용이 중단되어 우리나라에서 변비 치료제로 상용화되고 있지 않다. 최근 미국에서 보고된 6개월 관찰 연구는 52,229명의 tegaserod 복용군과 52,229명의 대조군 사이에 허혈성 심장 질환과 허혈성 뇌질환 발생위험에 차이가 없었다고 보고하였다.[94]

② **Prucalopride:** Prucalopride는 선택적으로 강력하게 5-HT_4 수용체에 작용하는 작용제로 장운동을 증가시켜 만성 변비 치료에 효과를 보인다. 12주 동안 620명의 심한 만성 변비 환자에게 2 mg, 4 mg을 각각 투여한 군과 대조군을 비교하였으며, 약제 투여군에서 대조군에 비해 주당 1회 이상의 완전 자발적 배변의 빈도가 증가하였다.[95] 다른 연구에서도 713명의 만성 변비 환자에게 prucalopride 2 mg과 4 mg을

복용한 경우, 주당 3회 이상의 완전 자발적 배변을 보인 빈도, 완전 배변감, 질병의 심각성 및 삶의 질이 호전되었다.[96] Quigley 등[97]도 prucalopride를 투여한 경우 대조군에 비해 환자의 만족도, 변비의 중증도 및 삶의 질이 호전되었으며, 배변 횟수의 증가를 보여 만성 변비 치료에 효과적이라고 보고하였다. 가장 흔하게 보고되고 있는 부작용은 두통과 복통이며, 심혈관계 부작용은 보고되지 않았다.[95-97] 고령 환자를 대상으로 4주간 prucalopride 2 mg을 투여한 경우에도 활력징후, QT 기간 및 심전도의 변화가 없어 고령 환자의 변비 치료에 안전한 약제라고 보고하고 있다.[98] 이러한 연구 결과들은 만성 변비 환자의 치료에 prucalopride를 안전하고 효과적으로 사용할 수 있음을 제시해 주고 있다(Table 2). 현재 국내에서 사용할 수 없지만 조만간 사용이 가능할 것으로 보인다.

③ **Renzapride:** Renzapride는 5-HT_4 수용체 작용제와 5-HT_3 수용체 대항제로 동시에 작용하여 위장관 통과 시간을 빠르게 하고, 복통을 감소시키며, 대변 굳기를 호전시키는 것으로 보고되었다.[99] 510명의 환자를 대상으로 12주 동안 renzapride 1, 2, 4 mg/day를 복용한 군과 대조군을 비교한 연구에서 4 mg을 복용한 경우에 대조군에 비해 복통 및 복부 불편감이 호전되었으며, 특히 이러한 효과는 여자 환자의 경우에 두드러지게 나타났다(8% *vs.* 12%). 배변 횟수와 대변 굳기도 대조군에 비해 4 mg을 복용한 경우에 호전되었다. 그러나, 이 연구는 38.6%의 높은 탈락률을 보였는데, 설사, 두통 및 복통과 같은 부작용에 의한 것이었다.[100] 최근 과민성 장증후군을 보이는 여자 환자에서 renzapride의 효과와 안정성을 보고한 연구에서 1,798명의 환자를 대상으로 12주 동안 4 mg을 하루 1회, 2 mg을 하루 2회 로 복용한 군과 대조군으로 구분하여 비교하였으며, 전반적인 과민성 장증후군의 호전을 보인 평균 개월 수는 약제를 투약한 모든 군에서 대조군에 비해 길었다. 그러나, 대변 굳기, 배변 횟수, 더부룩함과 복부 팽만감 등의 증상은 투약군과 대조군 사이에 차이가 뚜렷하지 않았다. 971명의 환자는 12개월 동안 renzapride 4 mg을 지속적으로 투약하였는데, 추적기간 중 3명의 환자에서 허혈성 장염이 발생하였으며, 저자들은 이러한 결과를 근거로 추가 연구에 신중해야 한다고 결론짓고 있다.[101]

④ **기타 enterokinetic 제제들:** 최근 5-HT_4 수용체에 매우

Table 2. Summary of Clinical Trials for Prucalopride in Patients with Chronic Constipation

Reference	Design	Patients	Treatment	Efficacy measures	Results	ADRs
Camilleri et al.[95]	Phase III, multicenter, RCT, parallel group	N=620	Placebo 2, 4 mg/day 12 weeks	Primary endpoint : ≥3 CSBM Secondary endpoint : ≥1 CSBM time to first CSBM pt's satisfaction	Significant increase of ≥3 CSBM/week with 2 and 4 mg/day *vs.* placebo (30.9%, 28.4% vs. 12.0%, p<0.001) Increase in number of ≥1 CSBM/week (47.3%, 46.6% vs. 25.8%, p<0.001) Time to first CSBM (1.3, 1.0 *vs.* 12.6 hrs, p<0.001) Reduced the severity of constipation symptoms (p<0.001)	Headache, nausea, abdominal pain
Tack et al.[96]	Phase III, multicenter, RCT, parallel group	N=713	Placebo 2, 4 mg/day 12 weeks	Primary endpoint : ≥3 CSBM Secondary endpoint : ≥1 CSBM time to first CSBM pt's satisfaction	Significant increase of ≥3 CSBM/week with 2 and 4 mg/day *vs.* placebo (19.5%, 23.6% vs. 9.6%, p<0.01, p<0.001) Increase in number of ≥1 CSBM/week (38.1%, 44.1% vs. 20.9%, p<0.001) Time to first CSBM (4.7, 2.1 *vs.* 20.5 hrs, p<0.001) Reduced the severity of constipation symptoms (p<0.001)	Headache, nausea, abdominal pain
Quigley, et al.[97]	Phase III, multicenter, RCT, parallel group	N=641	Placebo 2, 4 mg/day 12 weeks	Primary endpoint : ≥3 CSBM Secondary endpoint : ≥1 CSBM time to first CSBM pt's satisfaction QOL	Significant increase of ≥3 CSBM/week with 2 and 4 mg/day *vs.* placebo (23.9%, 23.5% vs. 12.0%, p<0.01) Increase in number of ≥1 CSBM/week (42.6%, 46.6% vs. 27.5%, p<0.001) Time to first CSBM (2.3, 1.9 *vs.* 13.0 hrs, p<0.001) Reduced the severity of constipation symptoms (p<0.001) Improved constipation-related QOL	Headache, nausea, abdominal pain

ADR, adverse drug reactions; SBM, spontaneous bowel movement; CSBM, complete, spontaneous bowel movement; RCT, randomized controlled trial; QOL, quality of life.

선택적으로 작용하여 심장 부작용을 최소화하려는 여러 약제가 연구 단계에 있으며, ATI-7505와 Velusetrag (TD-5108)이 대표적이다. ATI-7505은 cisapride와 유사하게 5-HT_4 수용체에 작용하지만, 심장 부작용이 없고, cytochrome p 450에 의해 대사되지 않는다. 건강지원자를 대상으로 9일 동안 ATI-7505를 각각 3, 10, 20 mg을 1일 3회(tid)로 복용한 연구에서 투약군에서 대조군에 비해 장 통과가 단축되었고, 특히 10 mg tid로 복용한 경우에 상행 결장에서의 이동이 향상되었으며, 10 mg tid와 20 mg tid로 복용한 경우 대변의 굳기가 호전되었다.[102] 최근 연구에서 건강지원자와 만성 변비 환자에서 velusetrag 1회 투여 후 장 통과시간이 빨라지는 결과를 보여 대장 운동 촉진제로서의 가능성이 제시되었다.[103]

우리나라에서는 변비 환자에서 cisapride가 효과적이라는 보고가 있었는데,[104] 현재 우리나라 변비 환자에서 5-HT_4 수용체 작용제로 사용할 수 있는 약제는 없는 실정이다. 부작용이 적은 안전한 새로운 약제들이 개발되어 임상에 도입되고 있어서 향후 우리나라 변비 환자에서도 널리 사용될 것으로 예상된다. 우리나라의 임상의들은 세로토닌 4형 수용체 작동제는 변비 치료에 도움을 준다는데 대체적으로 동의하였다.

요약하면, 세로토닌 4형 수용체 작동제는 변비 치료에 도움을 주기 때문에 향후 우리나라에 새로운 약제들이 도입되면 변비 치료에 많은 도움을 줄 것으로 기대된다.

3) 행동 치료

(10) 바이오피드백 치료는 골반저기능부전에 의한 변비 환자의 치료에 효과적이다. (Grade 1A, 권고수준: 높음, 증거수준: 높음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(36%), 대체로 동의함(56%), 일부 동의함(8%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

바이오피드백은 전기 혹은 기계적 장치를 이용하여 생체내 반응을 인식하게 하는 교육 전략이다.[105] 만성 변비 환자에서 바이오피드백 치료는 배변시 골반저 횡문근을 이완하게 훈련하고 소량의 대변에 의한 직장 팽창을 인식할 수 있게 하며 복압을 효과적으로 상승할 수 있도록 환자를 교육하는 것이다.

체계적인 분석에 의하면 골반저기능부전 환자에서 바이오피드백의 치료 효과는 70%정도 된다.[106-110] 치료의 장점으로는 변비 증상 완화, 삶의 질 향상, 장통과시간의 단축과 하제의 사용량 감소 등을 가져온다.[105,109,110] 장기간 추적 연구에서 바이오피드백의 효과는 치료 후 2년까지 지속되었다.[108,109,111]

하지만 서행성 변비에 대한 바이오피드백 효과는 아직 확립되어 있지 않다. 최근의 한 연구에 의하면 출구폐쇄형 변비 환자가 서행성 변비 환자에 비하여 더 효과적인 반응을 보였다.[112]

우리나라에서 바이오피드백치료는 변비 환자에서 사용되고 있으며, 여러 연구에서도 골반저기능부전을 동반한 변비의 70-80%에서 바이오피드백치료에 효과를 보였고,[113-116] 치료에 반응을 보였던 환자에서 효과는 1년 이상 지속되었다.[116] 우리나라의 임상의들은 골반저기능부전에 의한 변비 환자의 치료에 바이오피드백이 효과적이라는데 대체적으로 동의하였다.

요약하면, 바이오피드백치료는 골반저기능부전에 의한 변비 환자의 치료에 효과적이다.

4) 외과적 치료

(11) 천수 신경 자극(sacral nerve stimulation, SNS)은 일부 변비 환자의 치료에 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고수준: 낮음, 증거수준: 낮음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(8%), 대체로 동의함(55%), 일부 동의함(33%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

1980년대 초에 신경인성 변비 환자에서 척수[117]와 천수 신경근[118]에 대한 전기 자극이 처음 시도되었다. 방광기능이상이나 변실금 환자에서 영구적으로 척수신경자극을 주었을 때 배변 횟수의 증가와 변비증상의 완화를 관찰하여 천수 신경 자극을 변비치료의 한 방법으로 시도하게 되었다.[112] 일반적인 치료에 반응하지 않는 변비 환자에 대한 척수 신경 자극 치료에 대한 소규모의 여러 연구들이 시행되었으나 치료 성적은 아주 다양하였다.[118,119-126] 아직까지 작용기전이 명확하게 밝혀진 것은 아니지만 일반적인 치료에 불응인 난치성 변비 환자에서 새로운 비침습적 치료법으로 시도해 볼 만하다.

우리나라에서도 변비 환자를 대상으로 천수 신경 자극 치료를 시도해 왔으며 직장감각능 저하를 동반한 변비 환자와 서행성 변비 환자에서 치료효과가 비교적 양호하였다.[115,127] 우리나라 임상의들은 치료효과에 대해서 대체적으로 동의하고 있다.

요약하면, 천수 신경 자극 치료는 일부 변비 환자에서는 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다. 아직 우리나라에 정식으로 도입되지 않았지만 향후 일반적인 치료에 반응하지 않는 난치성 변비 환자의 치료에 활용될 수 있겠다.

(12) 난치성 서행성 변비 환자의 일부에서 대장 절제 수술이 치료에 도움을 준다. (Grade 2B, 권고수준: 낮음, 증거수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(10%), 대체로 동의함(75%), 일부 동의함(10%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

부분 혹은 전대장절제술은 변비치료로서 19세기 초반부터 대장절제술 후 회장직장문합술로 시행되어졌다. 수술 후 환자 만족도는 39-100%로 다양하다.[128] 서행성 변비 환자에서 수

술 적응은 내과적 치료에 반응이 없는 증상이 심한 난치성 변비에 국한되어야 하며 술 전에 위장관의 생리학적 검사가 반드시 선행되어야 한다.[129]

우리나라에서도 난치성 서행성 변비 환자에서 수술적 치료를 시도해 오고 있다. 후향 연구에서 수술 후 환자의 만족도는 양호하였다.[130-132] 우리나라 임상의들은 난치성 서행성 변비 환자의 일부에서 대장 절제 수술이 치료에 도움을 준다는 데 대하여 대체적으로 동의하고 있다.

요약하면, 난치성 서행성 변비 환자에서 수술적 치료를 고려해 볼 수 있으나 대상 환자 선별에 신중을 기해야 한다.

요 약

1) 운동이 일부 변비 환자에서 증상을 호전시키는데 도움을 줄 수 있다. 운동은 성인변비환자에서의 연관성은 미약하나 노인변비환자의 증상을 완화시킬 수 있다.

2) 식이 섬유는 대변의 양을 증가시키고 장의 통과시간을 단축시키는데 도움을 줄 수 있다. 식이 섬유의 효과는 미미하지만 쉽게 시행할 수 있고 부작용이 적고 값이 저렴하므로 변비의 초기 치료로 시도해 볼 만하다.

3) 부피형성하제는 변비의 치료에 효과적이다.

4) 대변연화제(docusate)는 변비의 치료에 도움을 준다.

5) 마그네슘 제제는 변비의 치료에 효과적이다.

6) 고삼투성하제인 PEG는 변비의 치료에 효과적이다.

7) 비흡수성다당류하제는 변비의 치료에 효과적이다.

8) 자극성하제는 일부 변비 환자의 치료에 도움을 준다. 전해질 불균형, 복통, 오심, 팽만감 등의 부작용이 발생할 수 있으므로 주의를 하여야 한다.

9) 세로토닌 4형 수용체 작동제는 변비의 치료에 도움을 준다. 향후 새로운 약제들이 우리나라에 도입되어 변비 치료에 많이 사용될 것으로 기대한다.

10) 바이오피드백 치료는 골반저기능부전에 의한 변비 환자 치료에 효과적이다.

11) 천수 신경 자극(SNS)은 일부 변비 환자의 치료에 도움을 줄 수 있다. 향후 우리나라에 정식으로 도입되면 일반적인 치료에 반응하지 않는 난치성 변비 환자의 치료에 활용될 수 있겠다.

12) 난치성 서행성 변비 환자의 일부에서 대장 절제 수술이 치료에 도움을 준다. 대상 환자 선별에 신중을 기해야 한다.

REFERENCES

1. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Functional constipation and outlet delay: a population-based study. Gastroenterology 1993;105:781-790.
2. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. Dig Dis Sci 1993;38:1569-1580.
3. Johanson JF, Sonnenberg A, Koch TR. Clinical epidemiology of chronic constipation. J Clin Gastroenterol 1989;11:525-536.
4. Jun DW, Park HY, Lee OY, et al. A population-based study on bowel habits in a Korean community: prevalence of functional constipation and self-reported constipation. Dig Dis Sci 2006;51:1471-1477.
5. Park YS, Lee DH. Evidence based guideline for diagnosis and treatment: therapeutic guideline for constipation. Korean J Neurogastroenterol Motil 2005;11:51-57.
6. Myung SJ, Lee TH, Huh KC, Choi SC, Sohn CI. Diagnosis of constipation: a systematic review. Korean J Gastroenterol 2010;55:316-324.
7. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schünemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):123S-131S.
8. Hull C, Greco RS, Brooks DL. Alleviation of constipation in the elderly by dietary fiber supplementation. J Am Geriatr Soc 1980;28:410-414.
9. Sandman PO, Adolfsson R, Hallmans G, Nygren C, Nystrom L, Winblad B. Treatment of constipation with high-bran bread in long-term care of severely demented elderly patients. J Am Geriatr Soc 1983;31:289-293.
10. Brown WJ, Mishra G, Lee C, Bauman A. Leisure time physical activity in Australian women: relationship with well being and symptoms. Res Q Exerc Sport 2000;71:206-216.
11. Sullivan SN, Wong C, Heidenheim P. Does running cause gastrointestinal symptoms? A survey of 93 randomly selected runners compared with controls. N Z Med J 1994;107:328-331.
12. Coenen C, Wegener M, Wedmann B, Schmidt G, Hoffmann S. Does physical exercise influence bowel transit time in healthy young men? Am J Gastroenterol 1992;87:292-295.
13. Meshkinpour H, Kemp C, Fairshter R. Effect of aerobic exercise on mouth-to-cecum transit time. Gastroenterology 1989;96:938-941.
14. Soffer EE, Summers RW, Gisolfi C. Effect of exercise on intestinal motility and transit in trained athletes. Am J Physiol 1991;260:G698-702.
15. Oettlé GJ. Effect of moderate exercise on bowel habit. Gut 1991;32:941-944.
16. Bingham SA, Cummings JH. Effect of exercise and physical fitness on large intestinal function. Gastroenterology 1989;97:1389-1399.
17. Keeling WF, Harris A, Martin BJ. Orocecal transit during mild exercise in women. J Appl Physiol 1990;68:1350-1353.
18. Keeling WF, Martin BJ. Gastrointestinal transit during mild exercise. J Appl Physiol 1987;63:978-981.
19. Rao SS, Beaty J, Chamberlain M, Lambert PG, Gisolfi C. Effects of acute graded exercise on human colonic motility. Am J Physiol 1999;276:G1221-1226.
20. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Woehl JV, Hickam DH. Is con-

stipation associated with decreased physical activity in normally active subjects? Am J Gastroenterol 2005;100:124-129.
21. Kinnunen O. Study of constipation in a geriatric hospital, day hospital, old people's home and at home. Aging (Milano) 1991;3:161-170.
22. Donald IP, Smith RG, Cruikshank JG, Elton RA, Stoddart ME. A study of constipation in the elderly living at home. Gerontology 1985;31:112-118.
23. Meshkinpour H, Selod S, Movahedi H, Nami N, James N, Wilson A. Effects of regular exercise in management of chronic idiopathic constipation. Dig Dis Sci 1998;43:2379-2383.
24. Kim I, Cho YN. The effects of abdominal meridian massage on constipation in institutionalized psychiatric patients taking antipsychotic Drugs. J Korean Acad Adult Nurs 2007;19:809-818.
25. Jeon SY, Jung HM. The effects of abdominal meridian massage on constipation among CVA patients. J Korean Acad Nurs 2005;35:135-142.
26. Kim MA, Sakong JK, Kim EJ, Kim EH, Kim EH. Effect of aromatherapy massage for the relief of constipation in the elderly. J Korean Acad Nurs 2005;35:56-64.
27. Lembo A, Camilleri M. Chronic Constipation. N Engl J Med 2003;349:1360-1368.
28. de Carvalho EB, Vitolo MR, Gama CM, Lopez FA, Taddei JA, de Morais MB. Fiber intake, constipation, and overweight among adolescents living in Sao Paulo City. Nutrition 2006;22:744-749.
29. Preston DM, Lennard-Jones JE. Severe chronic constipation of young women: 'idiopathic slow transit constipation'. Gut 1986;27:41-48.
30. Anderson AS. Dietary factors in the aetiology and treatment of constipation during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1986;93:245-249.
31. Campbell AJ, Busby WJ, Horwath CC. Factors associated with constipation in a community based sample of people aged 70 years and over. J Epidemiol Community Health 1993;47:23-26.
32. Towers AL, Burgio KL, Locher JL, Merkel IS, Safaeian M, Wald A. Constipation in the elderly: influence of dietary, psychological, and physiological factors. J Am Geriatr Soc 1994;42:701-706.
33. Tramonte SM, Brand MB, Mulrow CD, Amato MG, O'Keefe ME, Ramirez G. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. J Gen Intern Med 1997;12:15-24.
34. Müller-Lissner SA. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta analysis. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:615-617.
35. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. Am J Gastroenterol 2005;100:232-242.
36. Voderholzer WA, Schatke W, Mühldorfer BE, Klauser AG, Birkner B, Müller-Lissner SA. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. Am J Gastroenterol 1997;92:95-98.
37. Han YH, Yon MY, Hyun TS. Effect of prune supplementation on dietary fiber intake and constipation relief. Korean J Community Nutr 2008;13:426-438.
38. Huh JW, Park YA, Sohn SK, et al. Effect of yogurt enriched water-soluble fiber on functional constipation. J Korean Soc Coloproctol 2007;23:312-320.
39. Kim JY, Kim OY, Yoo HJ, et al. Effects of fiber supplements on functional constipation. Korean J Nutr 2006;39:35-43.
40. Kim TI, Park SJ, Choi CH, Lee SK, Kim WH. Effect of ear mushroom (auricularia) on functional constipation. Korean J Gastroenterol 2004;44:34-41.
41. Fenn GC, Wilkinson PD, Lee CE, Akbar FA. A general practice study of the efficacy of Regulan in functional constipation. Br J Clin Pract 1986;40:192-197.
42. Ashraf W, Park F, Lof J, Quigley EM. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:639-647.
43. Cheskin LJ, Kamal N, Crowell MD, Schuster MM, Whitehead WE. Mechanisms of constipation in older persons and effects of fiber compared with placebo. J Am Geriatr Soc 1995;43:666-669.
44. McRorie JW, Daggy BP, Morel JG, Diersing PS, Miner PB, Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:491-497.
45. Eum JB, Rhee KH, Cho YK, et al. Therapeutic effects of agio® 18 g per day in patients with constipation dominant irritable bowel syndrome and chronic constipation. Korean J Neurogastroenterol Motil 2008;14:115-121.
46. Hyland CM, Foran JD. Dioctyl sodium sulphosuccinate as a laxative in the elderly. Practitioner 1968;200:698-699.
47. Castle SC, Cantrell M, Israel DS, Samuelson MJ. Constipation prevention: empiric use of stool softeners questioned. Geriatrics 1991;46:84-86.
48. Fain AM, Susat R, Herring M, Dorton K. Treatment of constipation in geriatric and chronically ill patients: a comparison. South Med J 1978;71:677-680.
49. Chapman RW, Sillery J, Fontana DD, Matthys C, Saunders DR. Effect of oral dioctyl sodium sulfosuccinate on intake-output studies of human small and large intestine. Gastroenterology 1985;89:489-493.
50. McRorie JW, Daggy BP, Morel JG, Diersing PS, Miner PB, Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:491-497.
51. Kinnunen O, Salokannel J. Constipation in elderly long-stay patients: its treatment by magnesium hydroxide and bulk-laxative. Ann Clin Res 1987;19:321-323.
52. Shin EK, Park SJ, Kim KJ, et al. Effect of combination pretreatment of polyethylene glycol solution and magnesium hydroxide for colonoscopy. Korean J Gastroenterol 2010;55:232-236.
53. Andorsky RI, Goldner F. Colonic lavage solution (polyethylene glycol electrolyte lavage solution) as a treatment for chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol 1990;85:261-265.
54. Klauser AG, Mühldorfer BE, Voderholzer WA, Wenzel G,

Müller-Lissner SA. Polyethylene glycol 4000 for slow transit constipation. Z Gastroenterol 1995;33:5-8.
55. Corazziari E, Badiali D, Habib FI, et al. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation. Dig Dis Sci 1996;41:1636-1642.
56. Freedman MD, Schwartz HJ, Roby R, Fleisher S. Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/ electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-blinded placebo-controlled trial. J Clin Pharmacol 1997;37: 904-907.
57. Attar A, Lémann M, Ferguson A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. Gut 1999;44:226-230.
58. Bassotti G, Fiorella S, Roselli P, Modesto R. Use of polyethylene glycol solution in slow transit constipation. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31(Suppl 3):S255-S256.
59. Cleveland MV, Flavin DP, Ruben RA, Epstein RM, Clark GE. New polyethylene glycol laxative for treatment of constipation in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. South Med J 2001;94:478-481.
60. DiPalma JA, DeRidder PH, Orlando RC, Kolts BE, Cleveland MB. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative. Am J Gastroenterol 2000;95:446-450.
61. Di Palma JA, Smith JR, Cleveland M. Overnight efficacy of polyethylene glycol laxative. Am J Gastroenterol 2002;97:1776-1779.
62. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. Am J Gastroenterol 2007;102:1436-1441.
63. DiPalma JA, Cleveland MB, McGowan J, Herrera JL. A comparison of polyethylene glycol laxative and placebo for relief of constipation from constipating medications. South Med J 2007; 100:1085-1090.
64. Bae SH. Long-term safety of PEG 4000 in children with chronic functional constipation: A biochemical perspective. Korean J Pediatr 2010;53:741-744.
65. Sanders JF. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. J Am Geriatr Soc 1978; 26:236-239.
66. Wesselius-De Casparis A, Braadbaart S, Bergh-Bohlken GE, Mimica M. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study. Gut 1968;9:84-86.
67. Rouse M, Chapman N, Mahapatra M, Grillage M, Atkinson SN, Prescott P. An open, randomised, parallel group study of lactulose versus ispaghula in the treatment of chronic constipation in adults. Br J Clin Pract 1991;45:28-30.
68. Lee JS, Kim YD, Im HH, et al. The effect of lactulose on the colon transit and the various symptoms of constipation in patients with functional constipation. Korean J Neurogastroenterol Motil 2006;12:127-135.
69. Stern FH. Constipation--an omnipresent symptom: effect of a preparation containing prune concentrate and cascarin. J Am Geriatr Soc 1966;14:1153-1155.
70. Kinnunen O, Winblad I, Koistinen P, Salokannel J. Safety and efficacy of a bulk laxative containing senna versus lactulose in the treatment of chronic constipation in geriatric patients. Pharmacology 1993;47(Suppl 1):253-255.
71. Connolly P, Hughes IW, Ryan G. Comparison of "Duphalac" and "irritant" laxatives during and after treatment of chronic constipation: a preliminary study. Curr Med Res Opin 1974-1975; 2:620-625.
72. Pers M, Pers B. A crossover comparative study with two bulk laxatives. J Int Med Res 1983;11:51-53.
73. Williamson J, Coll M, Connolly M. A comparative trial of a new laxative. Nurs Times 1975;71:1705-1707.
74. Odes HS, Madar Z. A double-blind trial of a celandin, aloevera and psyllium laxative preparation in adult patients with constipation. Digestion 1991;49:65-71.
75. MacLennan WJ, Pooler AFWM. A comparison of sodium picosulphate ("Laxoberal") with standardised senna ("Senokot") in geriatric patients. Curr Med Res Opin 1974-1975;2:641-647.
76. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, Scott ME. Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. BMJ 1993;307:769-771.
77. Kasdon SC, Morentin BO. The management of puerperal constipation with a senna preparation. J Int Coll Surg 1959; 31:455-458.
78. Katz R. Evaluation of standardized senna in the treatment of refractory constipation. Med Press 1960;243:335-336.
79. Corman ML. Management of postoperative constipation in anorectal surgery. Dis Colon Rectum 1979;22:149-151.
80. DeLuca VA. The management of chronic functional constipation in the severely incapacitated, aged nursing home patient. Med Counterpoint 1974;6:25-27.
81. Delegge M, Kaplan R. Efficacy of bowel preparation with the use of a prepackaged, low fibre diet with a low sodium, magnesium citrate cathartic vs. a clear liquid diet with a standard sodium phosphate cathartic. Aliment Pharmacol Ther 2005;21: 1491-1495.
82. Verghese VJ, Ayub K, Qureshi W, Taupo T, Graham DY. Low-salt bowel cleansing preparation (LoSo Prep) as preparation for colonoscopy: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther 2002;16: 1327-1331.
83. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1479-1488.
84. Manabe N, Cremonini F, Camilleri M, Sandborn WJ, Burton DD. Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:930-936.
85. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, Bubeck J. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol 2010; 105:897-903.
86. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treat-

ment of chronic constipation. Curr Med Res Opin 2007;23: 691-699.
87. Kamm MA, Müller-Lissner S, Talley NJ, Tack J, et al. Tegaserod for the treatment of chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled multinational study. Am J Gastroenterol 2005;100:362-372.
88. Tack J, Müller-Lissner S, Bytzer P, et al. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. Gut 2005;54:1707-1713.
89. Choi H, Yoon SH, Lee WC, et al. Factors affecting the efficacy of tegaserod in patients with chronic constipation. Intest Res 2007;5:170-176.
90. Fried M, Johanson JF, Gwee KA, Wagner A, Pecher E, Rueegg P. Efficacy of tegaserod in chronic constipation in men. Am J Gastroenterol 2007;102:362-370.
91. Harish K, Hazeena K, Thomas V, Kumar S, Jose T, Narayanan P. Effect of tegaserod on colonic transit time in male patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1183-1189.
92. Kim YS, Choi SC, Park JM, et al. The effect of tegaserod on symptoms and quality of life in Korean women with irritable bowel syndrome with constipation. J Neurogastroenterol Motil 2010;16:61-70.
93. Müller-Lissner S, Kamm MA, Musoglu A, Earnest DL, Dunger-Baldauf C, Shetzline MA. Safety, tolerability, and efficacy of tegaserod over 13 months in patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol 2006;101:2558-2569.
94. Loughlin J, Quinn S, Rivero E, et al. Tegaserod and the risk of cardiovascular ischemic events: an observational cohort study. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2010;15:151-157.
95. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med 2008;358:2344-2354.
96. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. Gut 2009;58:357-365.
97. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:315-328.
98. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. Neurogastroenterol Motil 2009;21:1256-e117.
99. Tack J, Middleton SJ, Horne MC, et al. Pilot study of the efficacy of renzapride on gastrointestinal motility and symptoms in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1655-1665.
100. George AM, Meyers NL, Hickling RI. Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome--multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study in primary healthcare setting. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:830-837.
101. Lembo AJ, Cremonini F, Meyers N, Hickling R. Clinical trial: renzapride treatment of women with irritable bowel syndrome and constipation - a double-blind, randomized, placebo-controlled, study. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:979-990.
102. Camilleri M, Vazquez-Roque MI, Burton D, et al. Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT receptor agonist, ATI-7505, in humans. Neurogastroenterol Motil 2007;19:30-38.
103. Manini ML, Camilleri M, Goldberg M, et al. Effects of Velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. Neurogastroenterol Motil 2010;22:42-49.
104. Yang US, Cho JH, Koo JY, et al. The effect of cisapride tartrate in patients with functional dyspepsia and functional constipation. Korean J Gastrointest Motil 2001;7:36-46.
105. Emmanuel AV, Kamm MA. Response to a behavioural treatment, biofeedback, in constipated patients is associated with improved gut transit and autonomic innervation. Gut 2001; 49:214-219.
106. Enck P. Biofeedback training in disordered defecation. A critical review. Dig Dis Sci 1993;38:1953-1960.
107. Rao SS, Welcher KD, Pelsang RE. Effects of biofeedback therapy on anorectal function in obstructive defecation. Dig Dis Sci 1997;42:2197-2205.
108. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. Gastroenterology 2005;129: 86-97.
109. Chiotakakou-Faliakou E, Kamm MA, Roy AJ, Storrie JB, Turner IC. Biofeedback provides long-term benefit for patients with intractable, slow and normal transit constipation. Gut 1998; 42:517-521.
110. Mason HJ, Serrano-Ikkos E, Kamm MA. Psychological state and quality of life in patients having behavioral treatment (biofeedback) for intractable constipation. Am J Gastroenterol 2002;97:3154-3159.
111. Rao SS, Valestin J, Brown CK, Zimmerman B, Schulze K. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2010;105:890-896.
112. Hervé S, Savoye G, Behbahani A, Leroi AM, Denis P, Ducrotté P. Results of 24-h manometric recording of colonic motor activity with endoluminal instillation of bisacodyl in patients with severe chronic slow transit constipation. Neurogastroenterol Motil 2004;16:397-402.
113. Jeong JH, Choi JS, Seo YJ, Kim JH. Biofeedback therapy in patients with nonrelaxing puborectalis syndrome: are there differences of therapeutic effect according to methods of diagnosis? J Korean Soc Coloproctol 2001;17:26-32.
114. Jung KW, Myung SJ, Byeon JS, et al. Response to biofeedback therapy for patients with rectal hyposensitivity. Intest Res 2008;6:56-69.
115. Chang HS, Myung SJ, Yang SK, et al. Electrical stimulation effect in constipated patients with impaired rectal sensation. Korean J Gastrointest Motil 2002;8:160-166.
116. Lee BH, Kim N, Kang SB, et al. The long-term clinical efficacy

of biofeedback therapy for patients with constipation or fecal incontinence. J Neurogastroenterol Motil 2010;16:177-185.
117. Binnie NR, Smith AN, Creasey GH, Edmond P. Constipation associated with chronic spinal cord injury: the effect of pelvic parasympathetic stimulation by the Brindley stimulator. Paraplegia 1991;29:463-469.
118. Pescatori M, Meglio M, Cioni B, Colagrande C. Colonic motility in two constipated neurological patients treated by spinal cord stimulation. In: Wienbeck M, ed. Motility of the digestive tract. New York: Raven, 1982:541-546.
119. Ganio E, Masin A, Ratto C, et al. Short-term sacral nerve stimulation for functional anorectal and urinary disturbances: results in 40 patients: evaluation of a new option for anorectal functional disorders. Dis Colon Rectum 2001;44:1261-1267.
120. Malouf AJ, Wiesel PH, Nicholls T, Nicholls RJ, Kamm MA. Short-term effects of sacral nerve stimulation for idiopathic slow transit constipation. World J Surg 2002;26:166-170.
121. Kenefick NJ, Nicholls RJ, Cohen RG, Kamm MA. Permanent sacral nerve stimulation for treatment of idiopathic constipation. Br J Surg 2002;89:882-888.
122. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Cohen CR, Nicholls RJ, Kamm MA. Double-blind placebo-controlled crossover study of sacral nerve stimulation for idiopathic constipation. Br J Surg 2002;89:1570-1571.
123. Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, et al. Sacral nerve stimulation for constipation: an international multi-centre study. Gastroenterology 2007;132(4 Suppl 1):A198.
124. Holzer B, Rosen HR, Novi G, et al. Sacral nerve stimulation in patients with severe constipation. Dis Colon Rectum 2008;51:524-529.
125. Vitton V, Roman S, Damon H, Barth X, Mion F. Sacral nerve stimulation and constipation: still a long way to go. Dis Colon Rectum 2009;52:752-753.
126. Dinning PG, Fuentealba SE, Kennedy ML, Lubowski DZ, Cook IJ. Sacral nerve stimulation induces pan-colonic propagating pressure waves and increases defecation frequency in patients with slow-transit constipation. Colorectal Dis 2007;9:123-132.
127. Song HK, Myung SJ, Yang SK, et al. Noninvasive sacral nerve stimulation for idiopathic slow transit constipation: short term clinical and physiologic effects. Korean J Neurogastroenterol Motil 2003;9:134-141.
128. Knowles CH, Scott M, Lunniss PJ. Outcome of colectomy for slow transit constipation. Ann Surg 1999;230:627-638.
129. Wexner SD, Daniel N, Jagelman DG. Colectomy for constipation: physiologic investigation is the key to success. Dis Colon Rectum 1991;34:851-856.
130. Lee HC, Hong SN, Lee JH, et al. Clinical features and functional outcome of the patients with idiopathic chronic constipation who underwent surgical treatment. Korean J Gastrointest Motil 2001;7:204-215.
131. Nam KH, Sohn SK. Clinical results of subtotal colectomy in chronic constipation patients. J Korean Soc Coloproctol 2000;16:395-401.
132. Lim SW, Oh SH, Lee WY. Clinical analysis of total colectomy for chronic idiopathic constipation. J Korean Soc Coloproctol 2000;16:150-155.